



TITLE:

術後痛および神経障害性疼痛の形成に 関与する炎症性細胞の時空間 的役割(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

勇, 昂一

CITATION:

勇, 昂一. 術後痛および神経障害性疼痛の形成に関与する炎症性細胞の時空間的役割. 京都大学, 2017, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20320>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2020-07-13に公開

京都大学	博 士 （ 薬 学 ）	氏 名	勇 昂一
論文題目	術後痛および神経障害性疼痛の形成に關与する炎症性細胞の時空間的役割		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>外科的手術に伴う術後痛や末梢神経の損傷等によって生じる神経障害性疼痛の形成には、傷害部位や後根神経節（DRG）に浸潤する炎症性細胞による一次感覚神経の過敏化（末梢神経感作）が関与し、さらに、中枢神経系への中継点である脊髄後角でのグリア細胞活性化による脊髄後角神経の過敏化（中枢神経感作）が重要な役割を担うことが報告されている。しかし、これら病態的な痛みの治癒あるいは進行・慢性化と、組織/末梢神経損傷後に各部位で順次、浸潤・活性化する各炎症性細胞の時空間的な関連については明らかになっていない。本研究では術後痛および神経障害性疼痛の形成における末梢および中枢の炎症性細胞の時空間的役割について検討を行い、以下の新知見を得た。</p> <p>第1章 好中球浸潤抑制が術後痛および創傷治癒に与える影響</p> <p>術後痛ではその対策として、オピオイドや局所麻酔薬を術前に使用する先行鎮痛が行われているが、術後痛惹起に寄与する炎症性細胞が新たな治療標的になるかを本研究で検討した。まず、マウス足底を切開した術後痛モデルでは、術後1日目をピークとした触刺激に対するアロディニアが認められた。この時、切開部位周辺で初期にGr1陽性細胞（好中球）の浸潤が一過性に認められ、続いてIba1陽性細胞（マクロファージ）の浸潤が起これ、術後痛が回復した術後7日目でも徐々に増加していた。コルヒチン腹腔内投与により術後早期の好中球浸潤を抑制したところ、術後のアロディニアが有意に抑制されたが、クロドロン酸尾静脈内投与によるマクロファージの除去では影響は認められなかった。しかし、コルヒチンによる好中球浸潤抑制により、各種炎症性サイトカインの産生抑制や炎症性M1マクロファージへの分化抑制だけでなく、線維化促進因子（FGF2、TGFβ）の発現が抑制され、創傷部位の修復遅延が認められた。これらの結果から、好中球は術後痛やマクロファージの機能に影響するだけでなく、組織修復にも関与することが示された。すなわち、術後痛対策として好中球の浸潤抑制は好ましくないと考えられる。</p> <p>第2章 神経損傷に伴う骨髄由来炎症性細胞脊髄内浸潤におけるTRPM2の関与</p> <p>炎症性細胞に発現するtransient receptor potential channel melastatin 2（TRPM2）は酸化的ストレスに伴い活性化するカチオンチャネルであり、TRPM2を欠損したマウスでは、坐骨神経部分結紮による神経障害性疼痛が減弱することが報告されている。そこで、末梢炎症性細胞および中枢グリア細胞に発現するTRPM2の神経障害性疼痛への寄与をそれぞれ検討するため、野生型マウスとTRPM2遺伝子欠損マウス間の骨髄移植により、末梢炎症性細胞のみでTRPM2を欠損する、あるいは発現してい</p>			

るキメラマウスを作製した。各キメラマウスはTRPM2を正常に発現するキメラマウスに比べ神経障害性疼痛が減弱しており、損傷14日目では神経損傷部位周辺に浸潤する骨髄由来炎症性細胞に差は認められなかったものの、脊髄内に浸潤する骨髄由来炎症性細胞、特にマクロファージの浸潤が有意に抑制されていた。これらの結果より、TRPM2は神経損傷に伴うマクロファージの脊髄内浸潤に関与しており、この浸潤が脊髄ミクログリア活性化よりもさらに遅れて認められることから、神経障害性疼痛の慢性化に関与することが示唆される。

第3章 マウス系統間の神経障害性疼痛感受性差における炎症性細胞の関与

免疫応答は遺伝的多様性により異なり、神経障害性疼痛感受性の個人差を生み出す要因の一つと考えられる。こうした感受性差は、マウス系統間でも認められ、そのメカニズム解明は病態の理解や新規治療標的の発見に繋がると考えられる。C57BL/6J (B6)、C3H/He (C3)、DBA/2、A/Jの4系統の近交系マウスのうち、坐骨神経結紮による神経障害性疼痛の程度はB6が最も強く、C3が最も弱かった。C3では、B6に比べ神経損傷後のDRGでの抗炎症性M2フェノタイプのマクロファージが多く、脊髄後角でのIba1陽性細胞（ミクログリア）の活性化が弱かった。次に、骨髄移植によりB6/C3間のキメラマウスを作製し、各マウス由来マクロファージのDRGへの浸潤/フェノタイプや脊髄ミクログリア活性化と神経障害性疼痛との関連を検討した。その結果、神経損傷後にDRGで認められるマクロファージフェノタイプは、ドナーとなるマウス系統に依存し、神経損傷後早期の神経障害性疼痛と相関すること、一方、神経障害性疼痛慢性期では脊髄ミクログリアの活性化と相関することが明らかになった。マウス系統間のミクログリア応答性を比較したところ、C3由来ミクログリアはB6由来ミクログリアに比べ、CX3CL1に対する応答性が低下していた。またCX3CL1髄空内投与により惹起されるアロディニアはC3では認められなかった。これらの結果から、DRGマクロファージは神経障害性疼痛の早期の形成に寄与すること、また慢性期の感受性差には脊髄ミクログリア応答性の違いが関与することが示唆される。

(論文審査の結果の要旨)

著者は、術後痛および神経障害性疼痛病態形成に関与する各炎症性細胞の時空間的な役割として、損傷早期の疼痛の惹起には損傷部位やDRGに浸潤する炎症性細胞が寄与するが、損傷組織の修復にも関与することを明らかにした。また、脊髄内グリア細胞の活性化や引き続き脊髄内浸潤する末梢炎症性細胞が痛みの慢性化に関与することを明らかにし、治療標的となるTRPM2の役割と細胞種を同定した。これらの知見は、臨床上問題となる術後痛や神経障害性疼痛の創薬に繋がることが期待される。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。